COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE VETERINAIRE

RAPPORT D'EXPERTISE DE PHARMACOVIGILANCE relatif à l'AVIS CNPV 30 du 11/03/2008

Etude des effets indésirables après administration d'Imaveral chez les carnivores domestiques

Commission du 11 mars 2008

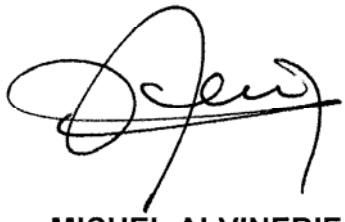
Je soussigné, Michel Alvinerie, président de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire certifie que le rapport d'expertise suivant :

Etude des effets indésirables
après administration d'Imaveral chez les carnivores domestiques

ainsi que les conclusions présentées dans ce rapport

ont été adoptés à la réunion de la commission nationale de pharmacovigilance vétérinaire du 11 mars 2008.

Fougères, le 24 mars 2009



MICHEL ALVINERIE

Les effets indésirables après administration d'énilconazole

Date de décision de l'étude : réunion de la CNPV du 22/03/2007
Nomination des experts : réunion de la CNPV du 22/03/2007

1 INTRODUCTION

Dans le Rapport Périodique Relatif à la Sécurité (RPAS) établi pour le renouvellement de l'Autorisation de Mise sur le Marché de l'IMAVERAL, le titulaire d'AMM souligne qu'il serait souhaitable d'ajouter la précaution d'emploi suivante : « Après friction ou balnéation des chats ou des chiens par la solution diluée d'Imaveral, il est recommandé de les sécher soigneusement (sans rinçage) à l'aide d'un tissu absorbant ou d'un sèche-cheveux pour éviter le léchage. » La Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire a donc décidé le 22 mars 2007 de mener une étude sur les effets indésirables après administration d'énilconazole afin d'émettre un avis sur cette proposition.

L'énilconazole est un antimycosique appartenant à la famille des imidazoles. Il est indiqué dans le traitement des dermatophytoses, zoonoses dues à *Trichophyton verrucosum, mentagrophytes, equinum, Microsporum canis, gypseum* chez les bovins, équins, chats et chiens. Une dermatophytose est une infection fongique contagieuse causée par des champignons kératinophiles et kératolytiques, les dermatophytes [1].

IMAVERAL est le seul médicament vétérinaire autorisé contenant de l'énilconazole en France.

Durant cette période d'étude (1er janvier 2002 au 31 décembre 2006) , 60 déclarations relatant des effets indésirables ont été recensées en France :

- 52 dans des espèces cibles :
    - 36 chez les chats,
    - 12 chez les chiens (1 déclaration concerne à la fois chien et chat)
    - 3 chez les bovins
    - et 2 chez les chevaux ;
- 7 dans des espèces non cibles : lapin, furet, cochon d'Inde et panthère ;
- et 1 concerne une exposition chez l'homme.

2 INFORMATIONS CONCERNANT L'AMM DE CE MEDICAMENT

Imaveral a obtenu son AMM en 1982. Il n'y a pas de Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) validé par l'ANMV. Les informations de la notice actuelle, pertinentes pour cette saisine sont détaillées ci-dessous.

2.1 Posologie et mode d'emploi :

« Diluer la solution d'Imaveral à raison d'un volume pour 50 volumes d'eau tiède :

- soit 100 ml d'Imaveral pour 5 litres d'eau
- ou 1 litre d'Imaveral pour 50 litres d'eau

Chats, chiens, chevaux : 100 ml d'Imaveral pour un traitement complet

Bovins : 1 litre d'Imaveral pour le traitement complet de 17 à 20 bovins.

Les dermatophytes se développent jusque dans les follicules pileux ; il est donc nécessaire d'éliminer les croûtes éventuelles à l'aide d'une brosse dure, imbibée de l'émulsion d'Imaveral.

Il est vivement conseillé d'appliquer le premier traitement sur tout le corps de l'animal pour atteindre les lésions subcliniques. »

Chiens et chats

Les animaux sont lavés 4 fois à intervalles de 3 à 4 jours avec l'émulsion. Pour assurer une bonne humidification de la peau, il convient de la frictionner à rebrousse poil. De même, il est conseillé de tondre les chiens et les chats à poils longs avant le traitement. Il ne faut pas sécher les animaux après application, sauf éventuellement à l'aide d'un sèche cheveux.

Equins

Les lésions et la peau environnante seront lavées 4 fois à intervalles de 3 à 4 jours avec l'émulsion

Bovins

D'après la nature des lésions (degré d'hyperkératose), les bovins seront traités 4 fois à intervalles de 3 à 4 jours avec l'émulsion. On pourra utiliser l'émulsion soit sous forme de lavage, soit par aspersion à l'aide d'un pulvérisateur ou d'un appareil à haute pression »

2.2 Effets indésirables :

« Imaveral est parfaitement toléré. Contrairement à la solution, l'émulsion obtenue après dilution n'irrite ni la peau, ni les yeux, et peut être léchée par les animaux traités sans risque d'effets secondaires. Imaveral ne tache pas, n'est pas corrosif pour le matériel, ni toxique pour l'utilisateur ».

3 EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ L'HOMME

Dans le RPAS, une seule déclaration concerne une exposition humaine (05 CPVL 00012) : une femme de 80 ans a ingéré accidentellement 30 ml d'une solution diluée d'Imaveral (20 ml de solution concentrée pour 1 litre d'eau). Quelques heures plus tard, elle a présenté des douleurs abdominales, des fécès molles durant 24 h. Les signes ont rétrocédé spontanément. Imaveral a été imputé B (possible).

4 EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LES ESPECES CIBLES

4.1 Effets indésirables notifiés chez le chat

4.1.1 Nombre de déclarations

Durant la période d'étude, 36 déclarations d'effets indésirables après administration d'énilconazole ont été recensées chez le chat en France.

Neuf déclarations font suite à un usage hors AMM ou une exposition accidentelle :

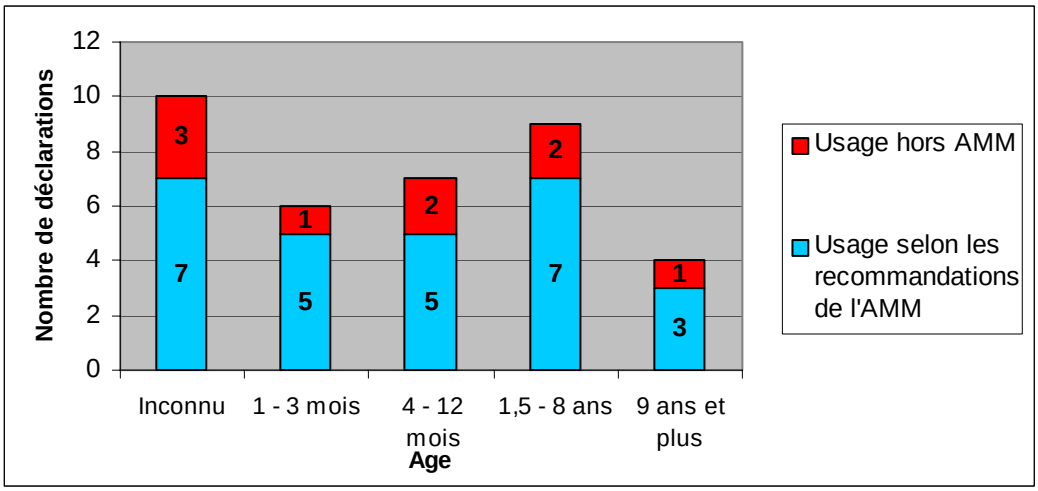
- Dans 4 déclarations une ingestion orale a été rapportée : 3 à la suite d'une ingestion accidentelle et 1 à la suite d'un léchage par la mère de ses chatons traités.
- Dans 2 déclarations, le rythme d'administration est bon mais la durée de traitement dépasse les recommandations de la notice (3 semaines et 1 mois et demi).
- Dans 3 déclarations un surdosage a été notifié : un cas avec dilution approximative (un surdosage x 10 est suspecté), un cas avec surdosage (sans autre précision) et un cas avec la solution pure (soit 50 fois la dose recommandée).

4.1.2 Effectifs et caractéristiques des chats concernés par les déclarations

Au total, 44 chats ont présenté des signes (les 36 déclarations portant sur un effectif de 65 animaux traités). La mort de 9 animaux a été rapportée.

Les chats ont moins de 1 an dans 13 déclarations (Figure 1).

Figure 1 : Répartition de l'âge des chats après exposition à l'énilconazole



Les races Européen et Persan sont celles les plus représentées (Tableau 1).

Tableau 1 : Race de chats présentant des effets indésirables à la suite de l'exposition à de l'énilconazole

Race		Nombre de déclarations	
		Usage normal	horsAMM/accident
Inconnue		9	4
Européen		11	1
Chats à poils longs	Persan	5	3
	Chat des Forêts Norvégiennes	1	0
Chats à poils courts	Bengali	0	1
	Singapura	0	1

Dans 16 déclarations, le sexe des animaux n'a pas été rapporté. Dans 10, il s'agissait de femelles et dans 10 de mâles : il n'y a donc pas de différence de sex-ratio.

4.1.3 Analyse des 32 déclarations après application cutanée d'énilconazole

Imputation

Dans 6 déclarations, un lien de causalité entre l'effet indésirable observé et le médicament est plausible (imputation B-possible). Dans 3 déclarations, le lien de causalité a été écarté (imputation N-exclu). Dans 23 déclarations, Imaveral a été imputé O (non classifiable).

Motif de l'administration

Dans 7 déclarations, le motif de l'exposition à l'énilconazole n'était pas connu. Dans la majorité des déclarations, (23 sur 32), l'eniconazole a été utilisé pour traiter la teigne, dans 2 déclarations les motifs d'exposition étaient autres (dépilation et infection fongique non précisée).

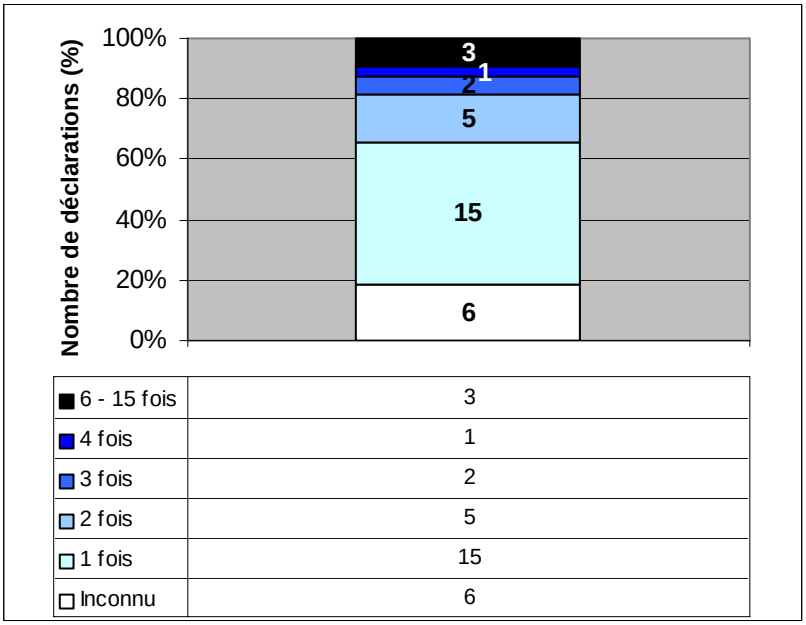
Dose et nombre d'expositions à la solution

La dose administrée n'est généralement pas connue, car les notifications rapportent souvent le titre de dilution mais pas le volume de solution diluée en contact avec l'animal. De même, le mode d'administration n'est souvent pas détaillé (bain, shampooing ou pulvérisation).

Dans 14 déclarations sur 32, les signes cliniques ont été notifiés après une seule exposition à la solution (Figure 2).

Une déclaration signale clairement que le chat s'est léché à la suite de l'application cutanée. Dans les autres déclarations, bien qu'il n'ait pas été rapporté, le léchage peut être suspecté en raison du comportement de léchage propre à l'espèce féline.

Figure 2 : Nombre d'applications cutanées de la solution chez le chat

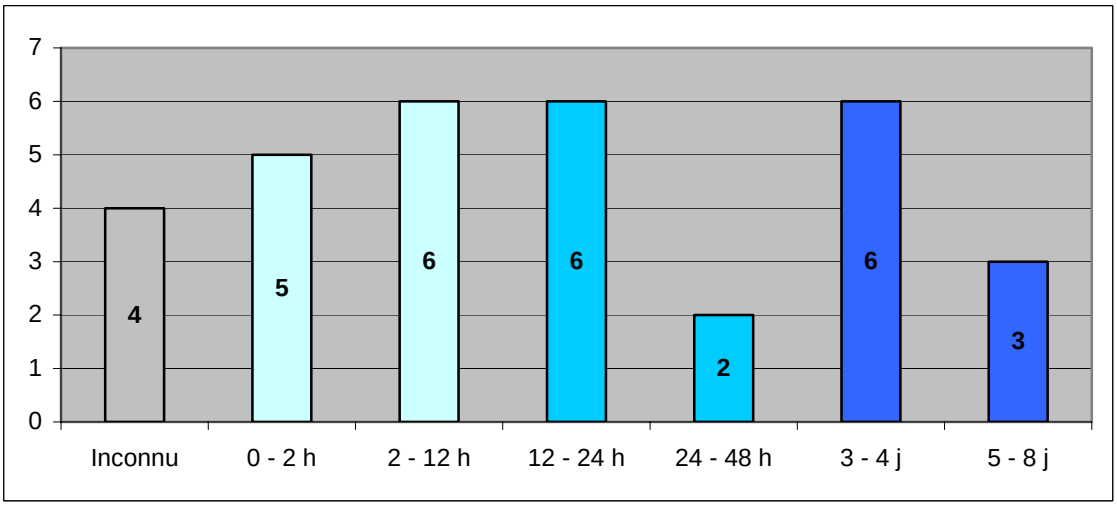


6 - 15 fois	3
4 fois	1
3 fois	2
2 fois	5
1 fois	15
Inconnu	6

Délai d'apparition des signes cliniques

Le délai d'apparition des signes cliniques est exprimé à partir de la dernière administration (Figure 3). Dans 11 déclarations sur 32, les signes surviennent dans les 12 h.

Figure 3 : Répartition des délais d'apparition des signes cliniques après exposition cutanée à l'énilconazole



Nature des signes cliniques

Le Tableau 2 présente le nombre de citations des signes cliniques dans les 29 déclarations imputées B (possible) et O (non classifiable). Les signes cliniques les plus rapportés sont prostration, anorexie hypothermie, vomissements et ataxie. Dans les déclarations, la dominante clinique lors d'effets indésirables chez le chat après exposition à de l'énilconazole est donc digestive (anorexie, hypersalivation, vomissements…) et nerveuse (prostration, ataxie, convulsions…).

Tableau 2 : Signes cliniques cités pour décrire les effets indésirables observés chez le chat à la suite d'une application cutanée d'énilconazole (nombre de citations)

Signes cliniques		B (possible)		O (non classifiable)		Total
		Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	
Cardio-respiratoires	Dyspnée				3	3
	Jetage hémorragique				1	1
	Polypnée				*1*	*1*
	Bruits respiratoires				1	1
	Choc		1			1
	Tachycardie				1	1
Cutanés	Alopécie				1	1
	Dermatite				1	1
	Prurit				1	1
Digestifs	Anorexie	2		1	3	6
	Hypersalivation		2	1		3
	Vomissements				3	3
	Hémorragies intestinales				2	2
	Coliques				*1*	*1*
Généraux	Hypothermie			1	5	6
	Déshydratation				*2*	*2*
	Hyperthermie			1	1	2
	Leucopénie				*1*	*1*
	Douleur			1		1
Hépatiques	*ALAT augmentées*				*1*	*1*
	PAL augmentées				*1*	*1*
	Hépatite				*1*	*1*
	Hépatomégalie				*1*	*1*
	Hypoprotéinémie				*1*	*1*
	Polydipsie			2		2
Métaboliques	Polyurie			2		2
	Diabète sucré			*1*		*1*
	Glycosurie			*1*		*1*
	Hyperglycémie			*1*		*1*
Nerveux/comportementaux	Prostration/léthargie	2	3	1	7	12
	Ataxie		1		3	4
	Convulsions				3	3
	Décubitus		1		1	2
	Tourner en rond				1	1
	Agressivité		1			1
	Coma			1		1
	Hyperesthésie				*1*	*1*
	Anesthésie prolongée				*1*	*1*
	Myosis				1	1
	Mydriase			1		1
	Raideur musculaire				1	1
	Tremblements				1	1
	Vocalisation				*1*	*1*

Les symptômes notés en italique concernent les déclarations où IMAVERAL est associé à d'autres spécialités.

Associations médicamenteuses

Dans 20 déclarations, Imaveral a été administré seul.

Dans 12 déclarations, il a été associé à d'autres médicaments :

- dans 8 déclarations, un autre traitement contre la teigne (griséofulvine et/ou kétoconazole ou éconazole) a également été administré. Si dans l'une d'elle le rôle d'Imaveral a été exclu (panleucopénie), dans les 7 autres le rôle du médicament est douteux [imputation O (non classifiable)] et les tableaux cliniques variables.
- dans 2 déclarations il a été associé à un antiparasitaire : le lufénuron (régulateur de croissance des insectes qui n'est pas indiqué pour traiter la teigne) ou la sélamectine (endectocide). Il a été imputé N (improbable) car une autre cause a été diagnostiquée:
- dans 2 déclarations où il a été imputé O (non classifiable), les chats ont été anesthésiés pour que le bain d'énilconazole puisse être réalisé (respectivement avec xylazine-kétamine et tilétamine-zolazépam) : soit des convulsions ont été observées au réveil après administration d'alpha2 bloquant, soit le réveil a été prolongé après le 3ème bain.

Etude spéciale des déclarations avec mortalité

Sept déclarations, concernant un effectif de 21 chats traités signalent une évolution mortelle pour 9 chats. Lorsque la race est précisée, il s'agit de chats persans (3 morts sur 13 traités) ou européens (1 mort sur 3 traités). L'âge des animaux est variable : chatons très jeunes (moins de 2 mois, 3 animaux), jeunes (moins d'un an, 2 animaux), chats adultes (1 animal) ou âgés (2 animaux).

Cinq déclarations sont imputées O (non classifiable), une est imputée B (possible) et une est imputée N (improbable).

Dans 2 déclarations, Imaveral est la seule spécialité administrée :

- 06 ANMV 01181 : maveral a été imputé B-possible : dans les 30 minutes qui ont suivi la balnéation (avec séchage), un chat âgé est mort après une phase de prostration, en décubitus. Il faut cependant mentionner que ce chat avait été traité pour hypocorticisme dans les mois qui précédaient. Une "sensibilité particulière au stress" a été envisagée.
- 04 ANMV 00594 : Imaveral a été imputé O (non classifiable) : le lendemain du dernier bain, un chat présentait des symptômes respiratoires marqués (dyspnée, jetage hémorragique, signes radiologiques de pneumonie) avec hypothermie, le décès survenant dans les 16 heures.

Dans 5 déclarations, il a été administré avec d'autres médicaments :

- 03 CPVL 01104 : 5 chats ont été traités avec Imaveral et lufénuron présentent prostration et léthargie. Un chat meurt le lendemain. Il n'y a pas d'autopsie. Il a été imputé O (non classifiable).
- Dans 4 déclarations, Imaveral est associé à de la griséofulvine et/ou du kétoconazole. Les 3 premières sont imputées O (non classifiable) et la dernière N (improbable) :
    - 05 CPVL 00019 : un chat de 15 ans est réexaminé 15 jours après le début du traitement pour prostration, déshydratation, augmentation des transaminases (ALT 525 UI/L). Il meurt rapidement, mais il n'y a pas d'autopsie.

- o 06 CPVL 02107 : 2 chatons maigres et en mauvais état sont morts 10 jours après le début du traitement, après avoir présenté coliques et diarrhée hémorragique. Le foie est hypertrophié et décoloré à l'autopsie.
- o 02 CPVL 00233 : après 8 jours de traitement, 2 chatons de 4 semaines (de la même portée) présentent ataxie et convulsions. Un meurt, l'autre récupère après traitement symptomatique. Il n'y a pas d'autopsie.
- o 06 CPVL 02236 : 2 chatons ont présenté de la diarrhée et des vomissements 15 jours après le début du traitement. Une panleucopénie a été mise en évidence.

4.1.4 Analyse des 4 déclarations après ingestion d'énilconazole

Trois chats ont ingéré accidentellement de l'énilconazole (respectivement 1 et 4 ml d'Imaveral en solution pure, et quantité inconnue de solution diluée). Dans les heures qui ont suivi, ils ont présenté les signes cliniques suivants : vomissement, diarrhée ou hypersalivation. Les déclarations ont été imputées B (possible).

Dans la déclaration 04 CPVL 00773, une chatte Singapura de 2 ans a léché ses petits qui ont été traités 4 fois à 4 jours d'intervalle avec une solution diluée au 50^{e} d'Imaveral. 48 h après le 3^{e} traitement, elle a présenté une diarrhée hémorragique et de l'anorexie. Elle a été traitée avec de la cimétidine, du métoclopramide, une marbofloxacine et un pansement digestif à base de phosphate d'aluminium. Le médicament a été imputé O (non classifiable).

4.2 Effets indésirables notifiés chez le chien

4.2.1 Nombre de déclarations

Du 1er janvier 2002 au 31 décembre 2006, 12 déclarations d'effets indésirables après exposition à de l'énilconazole ont été recensées chez le chien en France.

Dans 6 déclarations les recommandations de l'AMM n'ont pas été suivies :

- Dans 3 déclarations la voie d'administration n'était pas cutanée : une ingestion accidentelle de 50 ml de solution (il n'est pas précisé si elle était pure ou diluée) et deux instillations par voie intra-nasale pour traiter une aspergillose nasale ;
- Dans 2 déclarations un surdosage a été notifié : administration du produit 3 fois par jour pendant 9 jours (soit 27 applications) ou solution 10 fois trop concentrée (dilution au 5^{e}).
- Dans 1 déclaration, la durée de traitement est supérieure à 15 jours : application pendant 1 mois (mais rythme d'administration non précisé).

4.2.2 Effectifs et caractéristiques des chiens concernés par les déclarations

Au total, 12 chiens ont présenté des signes (sur un effectif de 17 animaux traités dans ces déclarations). La mort de 1 animal a été rapportée.

Race : la race Yorkshire Terrier fait l'objet de 3 déclarations. Les autres races sont citées une fois : Beauceron, Dalmatien, Golden retriever, Rottweiler, Shar Pei et Bull Terrier. La race n'est pas connue dans 3 déclarations.

Sexe : Il n'est pas connu dans 7 déclarations ; dans 4 cas il s'agit de femelles et dans 1 cas, d'un mâle.

Age : Dans 3 déclarations il n'est pas connu, dans 7 cas les chiots ont moins de 1 an et dans 2 cas ils sont adultes (15 mois et 2 ans).

4.2.3 Analyse des 9 déclarations rapportées chez le chien après application cutanée

Dans 9 déclarations sur 12, Imaveral a été appliqué par la voie recommandée.

Imputation

- Dans 2 déclarations, un lien de causalité a pu être établi (B -possible) entre l'effet indésirable observé et l'énilconazole.
- Dans 7 déclarations, le médicament a été imputé O (non classifiable).

Motif d'administration

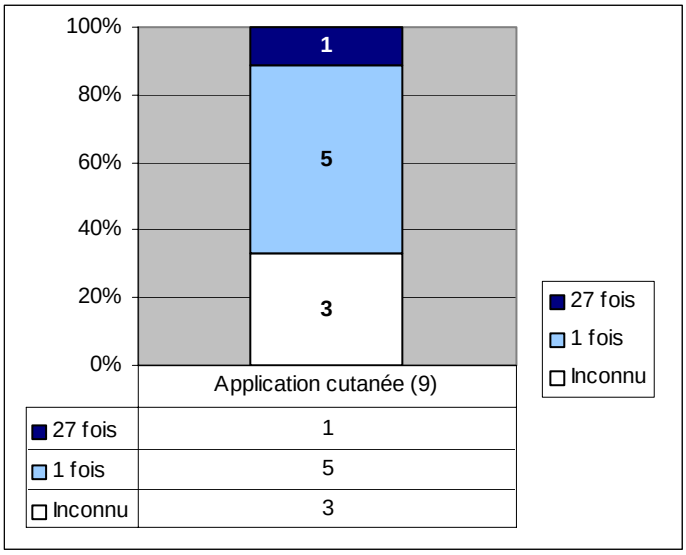
Dans 4 déclarations, le motif d'administration est précisé (teigne), et dans 5 cas, il n'est pas connu.

Dose et nombre d'expositions à la solution cutanée

La dilution (1/50) est respectée dans 5 déclarations. Un surdosage est mentionné dans un cas (dilution 1/5), et la dilution n'est pas précisée dans 2 cas.

Dans 5 déclarations, les chiens n'ont reçu qu'une seule application d'énilconazole (Figure 5).

Figure 5 : Nombre d'applications cutanées d'énilconazole chez le chien



Nature des signes cliniques

Le Tableau 3 présente le nombre de citations des signes cliniques dans les 9 déclarations imputées B (possible) et O (non classifiable). Les signes cliniques les plus rapportés sont ataxie et prostration.

Le système nerveux central semble être affecté préférentiellement chez le chien lors d'effets indésirables après exposition à de l'énilconazole. Le faible nombre de déclarations rend l'établissement d'un profil clinique difficile.

Tableau 3 : Signes cliniques cités pour décrire les effets indésirables observés chez le chien après application cutanée d'énilconazole (nombre de citations)

Signes cliniques		B (possible)		O (non classifiable)		Total
		Hors AMM	AMM	Hors AMM	AMM	
Cardio-respiratoires	*Bradycardie*				*1*	*1*
Cutanés	Alopécie				1	1
	Dermatite				1	1
	Papules			1		1
	Prurit				1	1
	Squames			1		1
	Urticaire	1				1
Digestifs	Anorexie				1	1
	Constipation				*1*	*1*
	Hypersalivation		1			1
	Vomissements				1	1
Généraux	*Hypothermie*				*1*	*1*
Hématologiques / métaboliques	*Anémie*				*1*	*1*
	Hypocalcémie				*1*	*1*
	Hypoglycémie				*1*	*1*
	Hypoprotéinémie				*1*	*1*
Nerveux / comportementaux	Ataxie		1		1	2
	Myoclonies		1		1	2
	Prostration				2	2
	Tourner en rond		1			1
	Posture anormale (plantigradie)			1		1
	Amaurose		1			1
	Nystagmus				*1*	*1*
	Myosis				*1*	*1*
	Tremblements		1			1

Les signes cliniques observés lorsque l'énilconazole est associé à d'autres médicaments sont indiqués en italique.

Associations médicamenteuses

Dans 7 déclarations, l'énilconazole est le seul médicament notifié.

Dans 2 déclarations où l'éniconazole a été imputé O (non classifiable) car une autre affection intercurrente a été suspectée, il a été associé à d'autres médicaments tels que :

- de l'ivermectine : un chiot yorkshire de 2 mois (suspect de teigne et / ou gale) est prostré le lendemain de l'application. On observe ensuite une hypoglycémie, puis anorexie persistante avec perte de poids. Le chiot a été euthanasié.
- à une pommade antibiotique antifongique et anti-inflammatoire (nystatine, néomycine, triamcinolone) : 8 jours après le début du traitement, un chiot Yorkshire de 3 mois a présenté brutalement myosis,

nystagmus, hypothermie, bradycardie, constipation. Les examens ont montré une hypoglycémie, hypoprotéinémie, hypocalcémie, et anémie.

Délai de survenue des signes cliniques

Dans 4 déclarations les signes cliniques sont survenus dans les 24 h après la dernière administration, 3 entre 24 et 48 h, dans 2 le délai n'était pas connu.

4.2.4 Analyse des déclarations rapportées chez le chien après instillation intranasale ou ingestion

Deux chiens ont été traités contre une aspergillose avec de l'Imaveral en instillation nasale. Le médicament a été imputé O (non classifiable) :

- 04 CPVL 01110 : Une instillation nasale d'Imaveral a été réalisée sous anesthésie générale (médétomidine et kétamine) chez un Rottweiler atteint d'aspergillose. Dans les heures qui ont suivi, l'animal a eu du mal à se réveiller et à se lever.
- 05 CPVN 00338 : Un Beauceron femelle de 2 ans a été traité avec de l'Imaveral (2 instillations à 3 semaines d'intervalle) pour traiter une aspergillose, associé à des antibiotiques (amoxicilline – acide clavulanique, et association pénicilline-procaïne, néomycine, corticoïde). Environ 3 mois après la dernière instillation, la chienne était sourde.

Dans la déclaration 04 CPVL 00784, un Bull Terrier de 4 mois et demi a ingéré accidentellement 50 ml d'Imaveral. Une heure après il a vomi. Le médicament a été imputé B (possible).

4.3 Effets indésirables notifiés chez autres espèces cibles : bovins et équins

Trois déclarations imputées O (non classifiable) ont été notifiées chez les bovins :
03 CPVL 00191 : Dix génisses de 1 an ont été traitées préventivement contre la teigne avec de l'énilconazole. Le lendemain l'une d'elle a présenté de l'apathie, anorexie et de l'hypothermie, persistant le lendemain.
06 CPVL 00807 : Dix femelles Holstein de 4 ans ont été traitées contre la teigne. Elles ont reçu 4 applications à 3 jours d'intervalle. Deux jours après la dernière administration l'une d'elle a présenté de l'érythème sur les zones alopéciques de la peau. Un mois après, une amélioration a été observée. Ces lésions sont compatibles avec des lésions dues à une photosensibilisation étant donné que le pelage de l'animal affecté est blanc (les autres causes, notamment plantes photosensibilisantes, n'ont pas été écartées).
06 CPVL 02455 : Deux mâles Blanc Bleu Belge de 15 mois ont été traités avec de l'ivermectine pour-on et 8 mois plus tard avec de l'énilconazole et de la deltaméthrine. Deux à 3 semaines après, ils ont présenté les signes cliniques suivants : déshydratation, perte de poids, hypothermie, pâleur, épistaxis et anorexie.

Deux déclarations respectivement imputées N (improbable) et O (non classifiable) ont été notifiées chez le cheval :

- 03 CPVL 01153 : Soixante chevaux mâles de 13 ans ont été traités contre la teigne avec de la griséofulvine et de l'énilconazole. Quatre jours après la fin du traitement de griséofulvine (soit 10 jours après l'administration d'énilconazole), l'un d'eux a présenté de l'ataxie avec tête penchée, nystagmus et tournait en rond.

- 05 ANMV 00395 : Un âne mâle de 4 ans a reçu du lindane et 5 jours plus tard de la griséofulvine et de l'énilconazole. Il a présenté le même jour de l'anorexie, hypothermie, prostration, du décubitus et une augmentation des bruits digestifs. Il a été intubé (sonde naso-gastrique), a reçu des corticoïdes, des antibiotiques et des antispasmodiques. Aucune amélioration n'a été observée et l'animal a été euthanasié une semaine plus tard. Un tétanos a été envisagé.

5 EFFETS INDESIRABLES NOTIFIES CHEZ LES ESPECES NON CIBLES

Sept déclarations ont été notifiées dans des espèces non cibles :
Quatre déclarations notifiées chez le lapin ont été imputées O (non classifiable). Les signes cliniques notifiés étaient prostration, décubitus, hypothermie, constipation, abdomen distendu, ataxie, anorexie et adipsie. Dans 3 déclarations les signes sont survenus dans les 24 h, et dans la dernière le délai d'apparition n'est pas connu avec précision (après le 3^{e} bain).

Une déclaration a été notifiée chez le cochon d'Inde et imputée O (non classifiable). Une femelle de 2 ans a été traitée avec de l'Imaveral et a présenté du ptyalisme (dans un délai non précisé).

Dans une déclaration imputée B (possible), deux panthères de 13 et 14 ans (respectivement mâle et femelle) ont été traitées 4 fois avec de l'Imaveral sous anesthésie générale (médétomidine et kétamine) contre la teigne (*Microsporum gypseum*). Aucun trouble n'a été observé à la première administration. Lors des 3 administrations suivantes, un allongement de l'effet de l'anesthésique a été observé (respectivement 12, 24 et 36 heures. Lors de la seconde administration, avaient également été décrits tremblements, prostration, ataxie et hypersalivation.

Une déclaration notifiant un manque d'efficacité chez le furet a été imputée N (improbable) car il ne s'agit pas d'une espèce cible. Un furet mâle de 7 mois a été traité contre la teigne tous les 2 jours pendant 20 jours. 10 à 15 jours après le début du traitement de l'érythème au site d'application puis une lichénification de la peau ont été observés. Une mise en culture s'est révélée positive pour les dermatophytes.

6 INCIDENCE

Compte tenu de la taille des conditionnements, le titulaire d'AMM a estimé arbitrairement que :

- Les flacons de 100 ml sont destinés au traitement des chiens (50%), des chats (40%) et des Rongeurs (10%) : soit 90% des ventes pour les Carnivores domestiques.
- Les flacons de 1 L sont destinés au traitement des équins et bovins (20% équins, 20% veaux, 50% bovins adultes) et des volailles industrielles (10%).

Les ventes sont détaillées dans le Tableau 4 : 260 301 flacons de 100 ml et 21 420 flacons de 1 litre.

Estimation du nombre de chiens et de chats susceptibles d'avoir été traités :

Dans la notice, il est recommandé de préparer une solution diluée au 50^{e}, soit de mettre 100 ml d'Imaveral pur dans 5 litres d'eau. La solution diluée peut être administrée sous forme de lavage (bain plutôt pour les animaux de petit format), ou par aspersion (pour les chiens de moyens et grand format). La solution diluée peut se conserver 6 semaines (ce qui couvre largement la durée de traitement recommandée, qui est de 2 semaines).

Le titulaire d'AMM estime qu'un flacon de 100 ml permet de traiter 5 chats (ou 5 chiens), à raison d'un litre de solution diluée par bain. Ce mode de calcul est adapté pour les chatteries ou les chenils. Mais pour les traitements individuels, comme il n'existe pas de plus petit conditionnement, un flacon va être délivré pour le traitement d'un chat ou d'un chien (même si toute la solution n'as pas été utilisée à l'issue des 4 applications recommandées). **L'approche la plus conservatrice considère qu'un flacon de 100 ml permet de traiter un chat ou un chien**.

Etant donné que 50% des ventes des flacons de 100 ml sont destinés aux chiens et qu'un flacon permet de traiter 1 chien, on peut estimer que **130 151 chiens (0,5 x 260 301)** ont été traités pendant la période d'étude**.** De même, on peut estimer que **104 120 chats (0,4 x 260 301)** ont été traités pendant cette période.

Estimation du nombre de bovins et d'équins susceptibles d'avoir été traités :

Dans la notice, il est recommandé de préparer une solution diluée au 50^{e}, soit de mettre 1 litre d'Imaveral pur dans 50 litres d'eau. La solution diluée peut être administrée sous forme d'aspersion. Quatre applications sont recommandées, à 3 – 4 jours d'intervalle. Le titulaire d'AMM a estimé que le volume de solution diluée nécessaire à chaque traitement est de 200 ml par veau (<150 kg) et de 2 litres pour un bovin ou un équin adulte.

L'approche du titulaire d'AMM a été retenue :

- 20% des flacons de 1 litre destinés au traitement des veaux, soit 4 284 litres d'Imaveral. Un flacon permet de réaliser 250 traitements individuels journaliers (0,2 litres de solution diluée), soit le traitement de 62 veaux (à raison de 4 applications par animal).
- 50% des flacons de 1 litre destinés au traitement des bovins adultes, soit 10 710 litres d'Imaveral. 2 litres de solution diluée sont nécessaires par adulte, soit 25 traitements journaliers. 6 adultes sont donc traités avec 1 litre de solution pure.

- 20 % des flacons de 1 litre destinés au traitement des équins adultes, soit 4 284 litres d'Imaveral. Comme pour les bovins, 6 équins adultes sont traités avec 1 litre de solution pure.

Par conséquent, on peut estimer que 265 608 veaux et 64 260 bovins adultes ont été traités durant la période d'étude, soit au total 329 868 bovins, et 25 704 équins.

Tableau 4 : Ventes et incidence des effets indésirables chez le chat et le chien durant la période d'étude

Espèces cibles	Nombre de flacons de 100 ml vendus	Nombre de flacons de 1 l vendus	Nombre d'animaux traités	Nombre d'animaux réagissant (imputation B et O)	Incidence (/ 10000)	1 réaction pour XX XXX traitements
Chiens	260 301		130 151	12	0,92	10 845
Chats			104 120	40	3,84	2 603
Bovins			329 868	4	0,12	82 467
Equins		21 420	25 704	1	0,39	25 704

L'incidence estimée pour la période d'étude est environ de 1 chien ou 4 chats montrant des signes indésirables pour 10 000 traités et d'environ 1 bovin ou 4 équins pour 100 000 traités.

7 DISCUSSION GENERALE

7.1.1 Profil clinique

Le chat est l'espèce faisant l'objet du plus grand nombre de déclarations d'effets indésirables. Les chats Persans sont assez bien représentés dans les déclarations (en dehors des chats de race commune) : la dermatophytose est réputée plus fréquente chez les chats à poils longs (bien que les études soient contradictoires). [2] [3]
De même, il existe une prédisposition aux dermatophytoses cliniques chez les chats jeunes [2] [3], qui explique sans doute la plus grande fréquence d'animaux de moins d'un an dans les déclarations.

Les symptômes s'observent le plus souvent après une application unique d'Imaveral. Les signes cliniques dominants sont à la fois digestifs (salivation, vomissements), nerveux (ataxie) et généraux (léthargie, anorexie, hypothermie). Lors d'ingestion accidentelle, on retrouve une dominante digestive (salivation, vomissements, diarrhée) : il est probable que le comportement de léchage bien connu chez le chat rende compte des symptômes digestifs observés lors d'application cutanée.
Dans la littérature, les effets indésirables rapportés chez le chat sont assez comparables à ceux observés dans les déclarations : anorexie, salivation, faiblesse musculaire, ainsi qu'une augmentation modérée et transitoire des transaminases (ALAT) [4]. Une seule déclaration mentionne une augmentation des ALAT (en association avec de la griséofulvine, sur un chat âgé). Des répercussions sur la fonction hépatique sont décrites avec l'énilconazole ainsi qu'avec d'autres molécules de la famille des imidazolés, habituellement lors d'administration prolongée à forte dose (l'administration orale expérimentale d'énilconazole à 20 mg/kg/jour pendant 1 an chez le chien montre une augmentation des phosphatases alcalines et du poids du foie).[5]

A noter, la littérature mentionne également des modifications de la couleur du pelage, observable chez les chats blancs. [6]

Il est difficile d'interpréter les déclarations signalant une évolution mortelle, en l'absence d'autopsie. On notera qu'il s'agit surtout d'animaux âgés (15 ans) ou très jeunes (4- 6 semaines), pour lesquels d'autres causes sont envisageables. Par exemple, pour le seul cas mortel imputé B-possible, une "sensibilité au stress" a été suspectée, car le chat était suivi pour hypocorticisme. Pour le cas mentionnant dyspnée et signes radiologiques de pneumonie, une fausse route n'est pas écartée.

En ce qui concerne l'espèce canine, les chiens jeunes sont plus nombreux (ce qui traduit probablement une plus grande sensibilité des jeunes aux dermatophytes), et la seule race faisant l'objet de plusieurs déclarations est le Yorkshire terrier. Cette race est réputée plus sensible aux dermatophytes [7] [3]. On observe moins de symptômes digestifs que chez le chat, ce qui pourrait être lié aux différences de comportement de léchage. Les symptômes semblent à dominante nerveuse (ataxie, prostration), mais le faible nombre de déclarations ne permet pas véritablement d'établir un profil clinique chez le chien.

Dans les grandes espèces (bovins, équins), on note des effets à première vue assez semblables à ceux observés chez le chat (anorexie, apathie, hypothermie), mais les déclarations recueillies sont trop rares pour en tirer des conclusions.

7.1.2 Interactions médicamenteuses

Deux cas permettent d'envisager l'hypothèse d'une interaction médicamenteuse avec l'énilconazole :
- chez le chat : réveil prolongé lors de l'anesthésie tilétamine-zolazépam à l'occasion du 3ème bain
- chez la panthère : réveil prolongé lors de l'anesthésie kétamine-médétomidine, dont la durée augmente avec le nombre de bains (12 heures lors du 2ème bain à 36 heures lors du 4ème bain).

L'énilconazole (également appelé imazalil dans son utilisation comme pesticide) est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 (isoforme 3A4 : CYP3A4) [8] [9]. Or, le CYP3A4 est le principal enzyme impliqué dans le métabolisme de la kétamine [10]. Le métabolisme du zolazépam fait appel au CYP3A (isoforme non précisée) [11].
L'inhibition enzymatique du CYP3A4 par l'énilconazole semble donc un mécanisme plausible pour expliquer une diminution de la dégradation de la kétamine (ou du zolazépam) : au fur et à mesure des applications, l'inhibition augmente, ce qui prolonge progressivement l'anesthésie.

7.1.3 Modalités d'administration

La bibliographie consultée fait apparaître les préconisations suivantes :
- tondre le pelage pour les chiens et chats à poils longs ou présentant une dermatophytose généralisée [6] [13]; mais la tonte peut aggraver les signes cliniques chez le chat et disséminer les spores ; la destruction des poils contaminés est donc recommandée [1]
- ne pas rincer la solution [13]
- associer systématiquement des mesures de lutte contre les spores (aspiration, désinfection, utilisation d'énilconazole dans l'environnement), voire associer à des antifongiques systémiques [13], [1] [6]
- utiliser du papier absorbant pour le séchage [6], ou de sécher au sèche cheveux (pour éviter la macération des lésions, qui compromettrait les propriétés de barrière cutanée) [14].
Ces préconisations rejoignent donc celles proposées par le titulaire d'AMM dans la rubrique "précautions" : il semblerait judicieux de reporter ces recommandations dans la rubrique "mode d'administration".

8 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

L'incidence des effets indésirables déclarés est rare à très rare, selon les espèces cibles, et ne remet pas en cause le rapport bénéfice-risque de la spécialité.

La Commission recommande :

- d'amender la rubrique relative aux effets indésirables :

« Dans de rares cas, des signes digestifs (anorexie, salivation, vomissements) et nerveux (ataxie, prostration/léthargie) ont été observés »

- de compléter le paragraphe relatif aux précautions particulières d'emploi chez les animaux :

« Il ne faut pas rincer les animaux après application. Il est recommandé de sécher les animaux après application, pour éviter le léchage. *»*

- de compléter la rubrique relative à la conduite à tenir en cas d'ingestion accidentelle :

« L'ingestion de solution pure peut entraîner des symptômes digestifs tels que vomissements, diarrhée, coliques. Il n'y a pas d'antidote. *»*

BIBLIOGRAPHIE

1. Carlotti, D.N., et al., *Aspects cliniques et histopathologiques, diagnostic différentiel et traitements des dermatophytoses chez les carnivores domestiques.* Ann Med Vet, 2002. **146**(2): p. 85-96.
2. Malandain, E., et al., *Epidémiologie de la teigne en élevage félin.* Nouv. Prat. vet., 2002(7): p. 47-49.
3. Sparkes, A.H., et al., *Epidemiological and diagnostic features of canine and feline dermatophytosis in the United Kingdom from 1956 to 1991.* Vet Rec, 1993. **133**(3): p. 57-61.
4. Hnilica, K.A., et al., *Evaluation of topically applied enilconazole for the treatment of dermatophytosis in a Persian cattery.* Vet Dermatol, 2002. **13**(1): p. 23-8.
5. Marrs, T.C. *Pesticide residues in food 2000. Toxicological evaluations : Imazalil*. [page lue le 28 Novembre 2007 2000]; adresse du site: http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr08.htm.
6. Guillot, J., et al., *Stratégies de lutte contre la teigne en élevage félin.* Nouv. Prat. vet., 2002. **225**: p. 43-48.
7. Cerundolo, R., *Generalized Microsporum canis dermatophytosis in six Yorkshire terrier dogs.* Vet Dermatol, 2004. **15**(3): p. 181-7.
8. Sergent, T., et al., *Imazalil modulates CYPs 1A1 and 3A4 activities in the human Caco-2 cells as an intestinal model to assess food safety.* Toxicology Letters, 2007. **172**(Supplement 1): p. S96.
9. Muto, N., et al., *Induction and inhibition of cytochrome P450 isoforms by imazalil, a food contaminant, in mouse small intestine and liver.* Xenobiotica, 1997. **27**(12): p. 1215-23.
10. Hijazi, Y., et al., *Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes.* Drug Metab Dispos, 2002. **30**(7): p. 853-8.
11. Wong, A., et al., *Induction of hepatic cytochrome P450 2B and P450 3A isozymes in rats by zolazepam, a constituent of Telazol.* Biochem Pharmacol, 1998. **55**(2): p. 201-7.
12. de Jaham, C., et al. *Enilconazole emulsion in the treatment of dermatophytosis in Persian cats: tolerance and suitability*. in *Advances in veterinary dermatology: volume 3*. 1998. Edinburgh, Scotland: Butterworth-Heinemann Ltd; Oxford; UK.
13. Moriello, K.A., *Treatment of dermatophytosis in dogs and cats: review of published studies.* Vet Dermatol, 2004. **15**(2): p. 99-107.
14. Burrows, M. *Treating Ringworm in the cat*. [page lue le 28 janvier 2008]; adresse du site: http://www.theveterinarian.com.au/clinicalreview/article294.asp.